September 1992
(edited November 1992)

Vinyl Chloride

Guideline

The maximum acceptable concentration (MAC) for vinyl chloride in drinking water is 0.002 mg/L (2 µg/L).

Identity, Use and Sources in the Environment

Vinyl chloride is a colourless, flammable, explosive gas with a vapour pressure of 2530 mmHg at 20°C and a boiling point of −13.4°C. It is slightly soluble in water (1.1 g/L at 28°C) but highly soluble in fats and organic solvents. It polymerizes in light and in the presence of a catalyst. On combustion, it degrades to hydrogen chloride, carbon dioxide and traces of phosgene. It has a pleasant, ether-like odour at low concentrations.[1]

In 1982, 86% of the Canadian production of vinyl chloride was used to manufacture polyvinyl chloride (PVC), 4% was used to manufacture 1,1,1-trichloroethane and 10% was exported.[2] PVC is used in electrical wire, insulation and cables, industrial and household equipment, medical supplies, food packaging materials, building and construction products and piping. In addition, PVC is used as a raw material in the paper, glass, rubber and automotive industries. Vinyl chloride and PVC copolymers are distributed and processed in a variety of forms, such as dry resins, plastisol, organosol and latex.[3] Concentrations of vinyl chloride monomer in PVC were reduced drastically between 1973 and 1975 and range from 1 to 10 ppm.[4]

Vinyl chloride is a synthetic chemical with no known natural sources. It is now used with stringent methods for containment and recovery. Releases to the environment will be limited to areas where vinyl chloride is produced and used and to leaching of the entrapped monomer from PVC pipe. Its presence in the aquatic environment is primarily a result of industrial discharges from chemical and latex manufacturing plants.[1] Vinyl chloride is also formed from trichloroethylene and perchloroethylene in groundwater.[5]

The low boiling point, high vapour pressure and low water solubility of vinyl chloride indicate that any vinyl chloride released to surface water will migrate rapidly to air, where it will be photodegraded in a few hours. Vinyl chloride that is released to the ground does not adsorb onto soil; any that does not evaporate migrates readily to groundwater, where it is expected to remain for months to years. The half-life of 1 ppm vinyl chloride monomer in open water at a 1-m depth is estimated to be 26 minutes, and 90% is lost by evaporation within 96 minutes.[6] Under aerobic conditions, vinyl chloride in samples taken from a shallow aquifer (groundwater) was readily degraded, with more than 99% being degraded after 108 days and approximately 65% being mineralized to carbon dioxide.[7] Vinyl chloride does not bioaccumulate in animals or food chains.

Exposure

In a national survey of 30 Canadian water treatment facilities conducted in 1979, vinyl chloride was detected at <1 µg/L in one sample each of treated and raw water collected in the months of November and December but was not present in August and September samples.[8] It was also detected in U.S. drinking water at concentrations up to 10 µg/L.[1]

In recent years, PVC pipes have been used for conveying potable water. The World Health Organization[9] has concluded that the occurrence of vinyl chloride in potable water is primarily associated with the use of PVC water pipes manufactured with incompletely polymerized vinyl chloride monomer. Drinking water that ran through recently installed PVC pipes contained vinyl chloride at 1.4 µg/L, whereas water that passed through nine-year-old pipes contained vinyl chloride at 0.03 to 0.06 µg/L.[10] A number of product standards exist that specify the quality of PVC water pipes in order to limit the quantity of free monomer present. The Canadian Standards Association's standard for all plastic pipes was revised in 1990 and includes a leaching test for vinyl chloride from pipes; the maximum allowable leaching of vinyl chloride in water from pipes is 0.002 mg/L.[11] If pipes of this quality are used, only very low concentrations of vinyl chloride monomer are likely to be present in drinking water.

Samples of wastewaters from seven areas in the United States having vinyl chloride and/or PVC manufacturing plants were reported to have vinyl chloride levels ranging from 0.05 to 20 mg/L.[9]

There is very little information on concentrations of vinyl chloride in food. The leaching of vinyl chloride monomer from wet food packaging materials is low; however, the monomer is soluble in alcohols and mineral oil. Canadian Food and Drug Regulations prohibit the sale of any food packaged in materials that leach detectable residues of vinyl chloride monomer,[12] as determined by an analytical method with a detection limit of 50 µg/kg.[13] A recent estimate of vinyl chloride intake via food and drinks is 0.1 µg/day.[9,14]

Air in rural/remote and urban/suburban areas of the United States usually contains undetectable amounts of vinyl chloride,[15,16] and the average daily intake of vinyl chloride by inhalation in rural/remote and urban/suburban areas has therefore been estimated to be essentially zero. A level of less than 0.013 µg/m^3 (5 ppt) has been suggested for rural air.[17] The average vinyl chloride concentration in air near polymerization plants in the United States was reported by the U.S. Environmental Protection Agency in 1976 as 44 µg/m^3.[4] In Alberta, 24-hour average concentrations of vinyl chloride at the perimeter of a vinyl chloride plant from 1979 to 1984 were: 12.9 µg/m^3 (5 ppb) 86 to 98% of the time; 12.9 to 23.2 µg/m^3 (5 to 9 ppb) 0.3 to 4.9% of the time; 25.8 to 77.4 µg/m^3 (10 to 30 ppb) 0.1 to 6.5% of the time; and 77.4 µg/m^3 (30 ppb) 0.3 to 2.4% of the time.[18]

The general public may therefore be exposed to small amounts of vinyl chloride from inhalation of ambient air in urban areas, typically in the order of 5 µg/day per person,[4] with higher amounts in the vicinity of vinyl chloride and PVC plants. Vinyl chloride has been detected in tobacco smoke (5.6 to 28 ng/cigarette)[1] and occasionally in the interior of new cars (824 to 3120 µg/m^3).[16]

Analytical Methods and Treatment Technology

Vinyl chloride in drinking water is analysed by a purge and trap gas chromatographic procedure[16] followed by mass spectrometry. This method is applicable to the measurement of vinyl chloride over a concentration range of 0.06 to 1500 µg/L. The detection limit is 0.3 µg/L, and the practical quantitation limit (PQL) is estimated to be 2 µg/L.[19]

There is little information available on the effectiveness of conventional water treatment processes for the removal of vinyl chloride from raw water. Its volatility and relatively high Henry's law constant (approximately 1.2 atm•m^3/mol at 10°C)[16] suggest aeration as a potential removal technique.[20] Removals of up to 99% were achieved using a pilot packed tower aerator. In similar studies, vinyl chloride was removed from groundwater using a spray aerator system with a total volatile organic contaminant concentration of 100 to 200 µg/L. Air stripping techniques have also been recommended.[21,22] Granular activated carbon adsorption techniques have been less successful than aeration in removing vinyl chloride from water, as the capacity of activated charcoal to adsorb vinyl chloride is limited.

Toxicokinetics

No published data on the toxicokinetics of vinyl chloride in humans have been found. In animals, vinyl chloride is readily absorbed via all routes of exposure and rapidly distributed throughout the body. Following gastric intubation of 10 mL of aqueous solutions containing 2.26 to 2.82 mg/mL vinyl chloride (total dose 22.6 to 28.2 mg/animal) in male Wistar rats, peak blood concentrations (6 to >40 µg/mL) were found in less than 10 minutes.[23] Vinyl chloride is quickly cleared from the body, through either metabolism or excretion of the parent compound.[1] In an experiment in which rats were given single oral doses (by gavage) of 0.05, 1 or 100 mg/kg bw of ^{14}C-labelled vinyl chloride dissolved in corn oil, the percentage of the dose expired within 72 hours as unchanged vinyl chloride was 1.4%, 2.1% and 67%, respectively; excretion in urine was 59%, 68% and 11%, respectively; and the $^{14}CO_2$ in expired air accounted for 9%, 13% and 2.5%, respectively. The liver was found to retain the maximum percentage of activity at all dose levels, three to five times the percentage found in muscle, lungs or fat.[24]

The major metabolic pathway for vinyl chloride occurs through mixed function oxidase systems involving cytochrome P-450, and its two major metabolites are chloroethylene oxide and chloroacetaldehyde. Both metabolites are excreted in urine. Metabolism and excretion occur through saturable processes.[24,25] When rats were exposed to vinyl chloride at below 100 ppm (260 mg/m^3) for five hours, 69% of the absorbed dose was excreted as metabolites within 24 hours in urine. An additional 1.7% was found in the urine 24 to 48 hours later.[26] The half-life for urinary excretion in rats was about four hours. As much as 12% of the dose was excreted unchanged through exhalation during the 72 hours after exposure of the rats to 1000 ppm of the chemical in air for six hours, whereas less than 2% was exhaled after exposure to 10 ppm. With the increase in dose via inhalation or ingestion, the proportion exhaled increased and that excreted in the urine and faeces decreased. The proportion retained in the carcass also decreased.[24]

The fate of vinyl chloride in the rat appears to be dose dependent.[27] This is primarily due to the non-linear kinetics of the metabolic pathway for vinyl chloride,

which is saturated at high doses following either single oral administration or inhalation exposure. Vinyl chloride must be metabolized to produce carcinogenicity, as carcinogenicity is a function of the amount of the active metabolites produced rather than the chemical itself.[14]

Health Effects

Vinyl chloride is a narcotic agent, and loss of consciousness can occur from exposure to high concentrations (25 000 mg/m^3). Acute exposure to high concentrations in air also causes central nervous system depression in humans, with symptoms of dizziness, light-headedness, nausea, headache, irritability, poor memory, tingling sensations, weight loss, irritation of the respiratory tract and chronic bronchitis.[1]

Chronic inhalation exposure to lower levels (levels not specified) of vinyl chloride has been found to cause degenerative bone changes in workers.[28] Other chronic effects include Raynaud's syndrome, circulatory disturbances in the extremities, thrombocytopenia, dermatitis, scleroderma-like skin changes, lytic lesions of the terminal phalanges in hands and feet and pseudo clubbing of the fingers (acro-osteolysis), thyroid insufficiency, damage to liver, spleen and lungs, as well as functional disturbances of the central nervous system.[1,4]

Administration of vinyl chloride monomer dissolved in soyabean oil by gavage to groups of Wistar rats (30/group) at doses of 0, 30, 100 or 300 mg/kg bw per day six days per week for 13 weeks did not result in adverse effects at the 30 mg/kg bw level. A dose-related increase in relative liver weight was observed at the two highest dose levels, but the increase was statistically significant only at 300 mg/kg bw.[29] Inhalation exposure of guinea pigs, rats, rabbits and dogs to 50 ppm (130 mg/m^3), 100 ppm or 200 ppm vinyl chloride seven hours per day, five days per week for 26 weeks did not induce any adverse effects at 50 ppm as observed by appearance, growth, haematology, liver weight and mortality; however, rats exposed to 100 ppm (260 mg/m^3) had increased liver weights, one of the most sensitive indicators of hepatotoxity.[30]

Sufficient evidence has accumulated in recent years to implicate vinyl chloride as a human and animal carcinogen. The first experimental data on the carcinogenic effects of vinyl chloride in rats were published in 1971,[31] and the first four cases of liver cancer in workers employed by a vinyl chloride plant were reported in 1974.[32] Several comprehensive reviews and evaluations of existing studies have been published.[1,4,14,16,33,34] A number of studies have associated occupational exposure to vinyl chloride with cancers of the liver, brain and possibly other sites. All studies refer to inhalation exposure, and positive findings come from industrial populations exposed to high concentrations of vinyl chloride. Most of the studies of workers exposed to vinyl chloride have focused on cases of angiosarcoma of the liver, a type of cancer that occurs infrequently in the general population. Because of its rare occurrence, a causal relationship between exposure to vinyl chloride and the development of this tumour is now commonly accepted. Tumours of the respiratory tract, digestive system, cardiovascular system and other sites have also been reported, but increased incidences were observed in very few studies.

A number of recent epidemiological studies have confirmed the association between occupational exposure to vinyl chloride and cancer of the liver, both angiosarcoma and nonangiosarcoma.[35-37] Pirastu and colleagues[35] conducted a mortality study on 5946 vinyl chloride and PVC workers from nine Italian plants. Analysis of the data (death certificates, clinical and pathological information) confirmed the carcinogenic action of vinyl chloride on the liver (14 liver cancers) but not on the other suggested target organs (i.e., lung, lymphopoietic tissues, brain). In a seven-year follow-up of a French prospective cohort study of 1100 exposed and 1100 unexposed subjects, three cases of angiosarcoma of liver and 14 cases of Raynaud's disease were found among the exposed group and one case of Raynaud's disease among non-exposed subjects. The diseases of the respiratory system did not differ between the two groups (relative risk [RR] = 1.1; 95% confidence interval [CI] = 0.7 to 1.8).[36]

An update of an industry-wide epidemiological study of 10 173 men (1942 to 1982) who were exposed to vinyl chloride for at least one year prior to 1973 at 37 plants in the United States was carried out by Wong *et al.*[37] Analyses by length of exposure, latency, age at first exposure, calender year of first exposure and type of products were performed. The study confirmed that workers exposed to vinyl chloride experience a significant mortality excess for angiosarcoma (15 deaths), cancer of the liver and biliary tract (standardized mortality ratio [SMR] = 641) and cancer of the brain and central nervous system (23 deaths compared with 12.8 expected; SMR = 180). However, half of the cases of brain cancer came from two plants that were manufacturing only PVC. Only the cancer of the liver showed increasing trends by length of exposure and by latency period since first exposure and decreasing trends by age at first exposure. The study did not find any excess in respiratory cancer or lymphatic and haematopoietic cancer.

The International Agency for Research on Cancer (IARC) coordinated a multicountry (Italy, Norway, Sweden and the United Kingdom) cohort study with 14 351 individuals from 19 factories to investigate the dose–response relationship between liver cancer and

exposure to vinyl chloride and to assess the cancer risks for sites other than liver. A nearly threefold increase in liver cancer was reported on the basis of 24 observed deaths and 8.4 expected (SMR = 286; 95% CI = 186 to 425). The excess from liver cancer was clearly associated with the elapsed time since the first exposure, duration of employment and quantitative exposures. No statistically significant excess of mortality was reported for the cancers at sites other than the liver due to exposure to vinyl chloride.[38]

In the 1970s, IARC concluded that vinyl chloride could be associated with hepatocellular carcinoma, brain tumours, lung tumours and malignancies of lymphatic and haematopoietic tissues,[1] but this position may change based on recent studies.[38] The European Chemical Industry Ecology and Toxicology Centre (ECETOC)[4] pointed out that there is insufficient evidence to establish any relationship between exposure to vinyl chloride and an increased incidence of cancers of brain, lung and lymphatic or haematopoietic tissue. Similarly, Doll[34] stated that evidence of a hazard of any type of cancer other than the liver has not been found except for the possibility of a small increased risk of lung cancer when exposure was very heavy.

Vinyl chloride is a versatile carcinogen that induces neoplasms at multiple sites in several species of animals when administered by inhalation or orally. In the rat, mouse and hamster, it has induced hepatic haemangiosarcoma, Zymbal gland tumours, nephroblastoma, pulmonary and mammary gland tumours and forestomach papillomas. The minimum dose at which compound-related tumours were induced by inhalation (four hours per day, five days per week) was 10 ppm (26 mg/m^3) for 52 weeks for rats, 50 ppm for 30 weeks for mice and 500 ppm for 30 weeks for hamsters.[39] When vinyl chloride in PVC powder was administered orally to rats, the minimum effective dose of vinyl chloride (causing liver tumours) was 1.7 mg/kg bw per day.[40]

The most comprehensive carcinogenesis bioassays relevant to the assessment of risk associated with the ingestion of vinyl chloride are those of Maltoni *et al.*,[39] Feron *et al.*[41] and Til *et al.*[40,42] Groups of 40 male and 40 female (80/group) 13-week-old Sprague-Dawley rats received gastric intubations of 0, 3.33, 16.65 or 50 mg/kg bw per day of vinyl chloride dissolved in olive oil, four to five times per week for 52 weeks. At 136 weeks, 17 liver angiosarcomas (eight in males and nine in females) were found in the 50 mg/kg bw per day group; 10 liver angiosarcomas (four in males and six in females) occurred in rats administered the 16.65 mg/kg bw per day dose. No hepatic angiosarcomas were observed in low-dose and control rats. No dose–response relationship was observed in the induction of other tumours in these animals. Two nephroblastomas (one in each sex), one Zymbal gland tumour and one thymic and one intraabdominal angiosarcoma were observed in the highest dose group, and two Zymbal gland carcinomas (one in each sex) and three nephroblastomas (two in males and one in females) were observed in rats administered 16.65 mg/kg bw per day.[39] In a second experiment, vinyl chloride doses of 0.003, 0.3 or 1.0 mg/kg bw per day were administered to 10-week-old rats (75/sex/group) five days per week for 59 weeks, followed by an extended observation period. At 136 weeks, hepatic angiosarcomas were found in 1/74 males and 2/75 females administered 1.0 mg/kg bw per day and in 1/73 females administered 0.3 mg/kg bw per day. No exposure-related liver or kidney tumours were observed in low-dose or control animals.[39]

The carcinogenicity of vinyl chloride monomer administered by the oral route was investigated by incorporating vinyl chloride monomer in PVC powder and then mixing the PVC powder in the rat diet.[41] Groups of 60 to 80 Wistar rats of each sex were fed 0, 1.7, 5.0 or 14.1 mg/kg bw vinyl chloride in the diet four hours per day, seven days per week. As a positive control, vinyl chloride dissolved in soyabean oil (300 mg/kg bw) was also administered by gavage daily. The experiment was terminated when about 75% of the control rats were dead (135 weeks for males and 144 weeks for females). Hepatic angiosarcomas were observed in males (27/55, 27/59, 6/56) and females (2/59, 9/57, 29/54) in the three highest dose groups (5.0, 14.1, 300 mg/kg bw per day), respectively, but not in the low-dose group or controls. Males at the 5.0 and 14.1 mg/kg bw per day doses developed three times more angiosarcomas than females. Liver cell tumours and an increased incidence of foci of cellular alteration were observed at the lowest level (1.7 mg/kg bw per day). In a second study carried out at the same laboratory and using the same protocol,[40,42] oral vinyl chloride doses of 0.017, 0.17 and 1.7 mg/kg bw per day were administered. An increased incidence of liver nodules was the only neoplastic response in rats administered 0.17 mg/kg bw per day, but both hepatocellular carcinomas (3/sex) and hepatic angiosarcomas (1/49 males, 2/49 females) were observed at the highest dose (1.7 mg/kg bw per day), although in small numbers. No angiosarcomas of the liver were observed at the 1.7 mg/kg bw per day level in the original study.[41]

The only carcinogenic bioassay in which vinyl chloride has been administered in drinking water to rats is the unpublished work of Evans *et al.* (1978, cited in ref. 4). Groups of male and female (150/group) Wistar rats received vinyl chloride at concentrations of 0, 2.5, 25 or 250 ppm (equivalent to daily intakes of approximately 0, 0.12, 1.2 or 12 mg/kg bw per day for males and 0, 0.22, 2.2 or 22 mg/kg bw per day for females) for up to 152 weeks, except for males and females of the

highest dose group, which received the dose for 115 and 101 weeks, respectively. In rats receiving the highest dose, there was a significantly higher incidence of liver angiosarcomas (8/50 males, 8/49 females) and hepatomas (3/50 males, 3/49 females). Only one of 47 males developed hepatic angiosarcomas in the 25 ppm dose group. There was no dose–response relationship in the development of kidney and brain tumours in these animals.

Vinyl chloride is mutagenic in a wide range of test systems.[4,33,43] The mutagenicity of vinyl chloride is substantially increased in most systems by the addition of S-9 metabolic activating systems from rat, mouse and human liver. Pre-induction of the metabolic activating systems (e.g., with phenobarbital, 3-methylcholanthrene or Aroclor 1254) substantially increases the mutagenicity of vinyl chloride, indicating that metabolites are responsible for its mutagenic activity.[1,4] Studies in workers indicate an association between vinyl chloride exposure and the occurrence of chromosomal aberrations.[44] An increase in sister chromatid exchange and micronuclei in peripheral blood lymphocytes as well as inhibited cell kinetics were observed in 52 workers exposed to vinyl chloride in the plastic industry compared with a nonexposed group.[45]

No adverse reproductive effects were reported in workers exposed to vinyl chloride,[46] although an increase in total birth malformations in populations employed in the vinyl chloride industry has been suggested by a few investigators.[47,48] An association between parental occupational exposure to vinyl chloride and foetal loss has also been suggested,[47,49] but exposures were not measured. Theriault *et al.*[48] investigated the incidence of birth defects for infants born between 1966 and 1979 to residents of Shawinigan, a Canadian town where a vinyl chloride polymerization plant has been in operation since 1943. The incidence of birth defects (observed 159 vs. expected 107) was significantly greater in Shawinigan than in any or all of the matched control towns with no potential exposure to vinyl chloride. The incidence rate peaked in March and was lowest in September, which corresponded to variation in atmospheric levels of vinyl chloride at the time of the first three months of pregnancy (vinyl chloride monomer was not detected in air samples taken between December and February). No such variations were observed in the control communities. However, there was no excess of stillbirths in Shawinigan. As several other industries emitted pollutants into the atmosphere in Shawinigan, these observations remain inconclusive.

No significant embryotoxic, foetotoxic or teratogenic effects were observed in groups of pregnant CF-mice, Sprague-Dawley rats or New Zealand white rabbits exposed seven hours per day via inhalation to vinyl chloride at doses of 50 or 500 ppm on days 6 to 15 of gestation (mice) or doses of 500 or 2500 ppm on days 6 to 15 (rats) or days 6 to 18 (rabbits) of gestation.[50] Maternal toxicity, such as higher death rate, decreased food consumption and increased liver weight, was observed in mice and rats exposed to 500 ppm and 2500 ppm, respectively. Foetal effects consisted of delayed skeletal development in mice and an increase in the incidence of dilated ureter in rats following a maternally toxic exposure.[50]

Classification and Assessment

Vinyl chloride is a well-known human and animal carcinogen. It has, therefore, been classified in Group I (carcinogenic to humans). Epidemiological data are insufficient to serve as a basis for quantitative estimation of cancer risks associated with exposure to low levels of vinyl chloride; the relevant studies do not contain adequate information on degree of exposure. Cancer risks have, therefore, been estimated on the results of the most relevant studies in rats.[40-42] These results are supported by the studies of Maltoni *et al.*[39] in rats and by the only study (Evans *et al.*, unpublished, 1978, cited in ref. 4) in which administration was by the route of interest, i.e., drinking water. There was, however, insufficient information provided in a published account of this study to use in the assessment of risk.

Incorporating a surface area correction and using the model free extrapolation method, one can calculate that the unit lifetime cancer risk associated with the ingestion of 1 µg/L vinyl chloride in drinking water ranges from 5.6×10^{-6} to 5.8×10^{-7} (based on hepatocellular angiosarcomas in female rats). The estimated concentrations in drinking water corresponding to lifetime risks of 10^{-5}, 10^{-6} and 10^{-7} for these same tumour types based on the model described above are as follows*:

Lifetime risk	Concentrations in drinking water (µg/L)
10^{-5}	1.8 – 17
10^{-6}	0.18 – 1.7
10^{-7}	0.018 – 0.17

Rationale

Because vinyl chloride is classified in Group I (carcinogenic to humans), the MAC is derived based on consideration of available practicable treatment technology and estimated lifetime cancer risks. Because the MAC must also be measurable by available analytical methods, the PQL is also taken into consideration in its derivation.

*Average adult body weight = 70 kg; average daily intake of drinking water = 1.5 L.

A MAC of 0.002 mg/L (2 µg/L) was established, therefore, on the basis of the following considerations:

(1) The estimated unit lifetime cancer risks associated with the ingestion of 1 µg/L vinyl chloride in drinking water range from 5.6×10^{-6} to 5.8×10^{-7} (based on hepatocellular angiosarcomas in female rats). Therefore, the estimated lifetime cancer risk associated with the ingestion of drinking water containing 2 µg/L vinyl chloride (i.e., 1.12×10^{-5} to 1.16×10^{-6}) is within a range that is considered to be "essentially negligible."

(2) The PQL (based on the ability of laboratories to measure vinyl chloride within reasonable limits of precision and accuracy) is 2 µg/L.

(3) Existing product standards, which specify the quality of PVC water pipes to limit the amount of free vinyl chloride monomer present, prevent any excessive leaching of vinyl chloride from the pipes. Available data indicate that vinyl chloride concentrations in water are not reduced significantly during conventional drinking water treatment processes. However, concentrations of vinyl chloride below 2 µg/L can be achieved by packed tower aeration, considered to be the best available treatment technology.

References

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Vinyl chloride, polyvinyl chloride and vinyl chloride–vinyl acetate copolymers. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum., 19: 377 (1979).

2. Environment Canada. Vinyl chloride. Enviro Technical Information for Problem Spills, Environmental Protection Service, Ottawa (1985).

3. U.S. Environmental Protection Agency. Final draft for the drinking water criteria document on vinyl chloride. TR-540-162, Office of Drinking Water (1985).

4. European Chemical Industry Ecology and Toxicology Centre (ECETOC). The mutagenicity and carcinogenicity of vinyl chloride: a historical review and assessment. Technical Report No. 31 (1988).

5. Parsons, F., Wood, P.R. and DeMarco, J. Transformation of tetrachloroethene and trichloroethene in microcosms and groundwater. J. Am. Water Works Assoc., 26(2): 56 (1984).

6. Verschueren, K. Handbook of environmental data on organic chemicals. Van Nostrand Reinhold Co., New York, NY (1984).

7. Davis, J.W. and Carpenter, C.L. Aerobic biodegradation of vinyl chloride in ground water samples. Appl. Environ. Microbiol., 56(12): 3878 (1990).

8. Otson, R., Williams, D.T. and Bothwell, P.D. Industrial chemicals: volatile organic compounds in water at thirty Canadian potable water treatment facilities. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 65(6): 1370 (1982).

9. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality. Vol. 1. Recommendations. Geneva. p. 65 (1984).

10. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). National Library of Medicine report, 169, on-line, September (1987).

11. Canadian Standards Association (CSA). Definitions, general requirements, and methods of testing for thermoplastic pressure piping. CAN3-B137.0-M86:26 (1990).

12. Health and Welfare Canada. Food and Drug Regulation: food packaging materials. Division 23; Section B. 23.007: 73 B, August 5 (1982).

13. Health and Welfare Canada. Food and Drug Regulation: determination of vinyl chloride. Section B. 23.007: FO-40, October 15 (1981).

14. Purchase, I.F., Stafford, J. and Paddle, G.M. Vinyl chloride — a cancer case study. In: Toxicological risk assessment. Vol. II. D. Krewski (ed.). CRC Press, Boca Raton, FL. p. 167 (1985).

15. Stephen, R.D., Ball, N.B. and Mar, D.M. A multimedia study of hazardous waste landfill gas migration. In: Pollutants in a multimedia environment. Y. Cohen (ed.). Plenum Press, New York, NY. p. 265 (1986).

16. U.S. Environmental Protection Agency. Method 502.1: Volatile halogenated organic compounds in water by purge and trap gas chromatography. Environmental Monitoring and Support Laboratory, Cincinnati, OH, June (1985).

17. Cleland, J.G. and Kingsbury, G.L. Multimedia environmental goals for environmental assessment. Vol. II. EPA-60017-77-1366, U.S. Environmental Protection Agency (1977).

18. Environment Canada. Environmental status report 1979–1984, vinyl chloride industry. Unpublished report, Environmental Protection Service (1986).

19. U.S. Environmental Protection Agency. Method 524.1: Volatile organic compounds in water by gas chromatography/mass spectrometry. Environmental Monitoring and Support Laboratory, Cincinnati, OH June (1985).

20. U.S. Environmental Protection Agency. Health advisories for 25 organics. PB87-235578 (1987).

21. Crittenden, J.V.C., Cortright, R.D., Rick, B., Tang, S.R. and Perram, D. Using gas to remove VOCs from air stripper off-gas. J. Am. Water Works Assoc., 80(5): 73 (1988).

22. Lamarche, P. and Droste, R.L. Air-stripping mass transfer correlations for volatile organics. J. Am. Water Works Assoc., 81(1): 78 (1989).

23. Withey, J.R. Pharmacodynamics and uptake of vinyl chloride monomer administered by various routes to rats. J. Toxicol. Environ. Health, 1: 381 (1976).

24. Watanabe, P.G., McGowan, G.R., Madrid, E.O. and Gehring, P.J. Fate of (^{14}C) vinyl chloride following inhalation exposure in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 37: 49 (1976).

25. Watanabe, P.G., McGowan, G.R. and Gehring, P.J. Fate of (^{14}C) vinyl chloride after single oral administration in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 36: 339 (1976).

26. Bolt, H.M., Kapus, H., Buchter, A. and Bolt, W. Disposition of (1,2-^{14}C) vinyl chloride in the rat. Arch. Toxicol., 35: 153 (1976).

27. Watanabe, P.G. and Gehring, P.J. Dose-dependent fate of vinyl chloride and its possible relationship to oncogenicity in rats. Environ. Health Perspect., 17: 145 (1976).

28. Cook, W.A., Giever, P.M., Dinman, B.D. and Magnuson, H.J. Occupational acroosteolysis. II. An industrial hygiene study. Arch. Environ. Health, 22: 74 (1971).

29. Feron, V.J., Speek, A.J., Williams, M.I., van Battum, D. and de Groot, A.P. Observations on the oral administration and toxicity of vinyl chloride in rats. Food Cosmet. Toxicol., 13: 633 (1975).

30. Torkelson, R.R., Oyen, F. and Rowe, V.K. The toxicity of vinyl chloride as determined by repeated exposure of laboratory animals. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 22: 354 (1961).

31. Viola, P.L., Biogotti, A. and Caputo, A. Oncogenic responses of rat skin, lung, and bones to vinyl chloride. Cancer Res., 31: 516 (1971).

32. Creech, J.L. and Johnson, M.N. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. J. Occup. Med., 16: 150 (1974).

33. International Agency for Research on Cancer. Vinyl chloride. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum., Suppl. 7: 373 (1987).

34. Doll, R. Effects of exposure to vinyl chloride. Scand. J. Work Environ. Health, 14: 61 (1988).

35. Pirastu, R., Comba, P., Reggiani, A., Foa, V., Masina, A. and Maltoni, C. Mortality from liver disease among Italian vinyl chloride monomer/polyvinyl chloride manufacturers. Am. J. Ind. Med., 17: 155 (1990).

36. Laplanche, A., Chapelon, F.C., Contassot, J.C. and Lanouziere, C. Exposure to vinyl chloride monomer: results of a cohort study after a seven year follow up. Br. J. Ind. Med., 49(2): 134 (1992).

37. Wong, O., Whorton, M.D., Foliart, D.E and Ragland, D. An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers, 1942–1982. Am. J. Ind. Med., 20(3): 317 (1991).

38. Simonato, L., L'Abbé, K.A., Andersen, A., Belli, S., Comba, P., Engholm, G., Ferro, G., Hagmar, L., Langard, S., Lundberg, I., Pirastu, R., Thomas, P., Winkelmann, R. and Saracci, R. A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. Scand. J. Work Environ. Health, 17: 159 (1991).

39. Maltoni, C., Lefemine, G., Ciliberti, A., Cotti, G. and Carretti, D. Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: a model of risk assessment on an experimental basis. Environ. Health Perspect., 41: 3 (1981).

40. Til, H.P., Feron, V.J. and Immel, H.R. Lifetime (149-week) oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. Food Chem. Toxicol., 29(10): 713 (1991).

41. Feron, V.J., Hendriksen, C.F.M., Speek, A.J., Til, H.P. and Spit, B.J. Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride in rats. Food Cosmet. Toxicol., 19: 317 (1981).

42. Til, H.P., Immel, H.R. and Feron, V.J. Lifespan oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats (final report). CIVO Institutes TNO Report No. V 83.285/291099, Netherlands Organization for Applied Scientific Research, Zeist, Netherlands, September (1983).

43. International Agency for Research on Cancer. Genetic and related effects: an updating of selected IARC monographs from volumes 1–42. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum., Suppl. 6: 566 (1987).

44. Purchase, I.F., Richardson, C.R. and Anderson, D. Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers. Mutat. Res., 57: 325 (1978).

45. Sinués, B., Sanz, A., Bernal, M.L., Tres, A., Lanuza, J., Ceballos, C. and Sáenz, M.S. Sister chromatid exchanges, proliferating rate index, and micronuclei in biomonitoring of internal exposure to vinyl chloride monomer in plastic industry workers. Toxicol. Appl. Pharmacol., 108: 37 (1991).

46. Hemminki, K., Linbohm, M.L., Hemminki, T. and Vainio, H. Reproductive hazards and plastics industry. In: Industrial hazards of plastics and synthetic elastomers. J.J. Arvisalo, P.P. Affli and H. Vainio (eds.). Alan R. Liss, New York, NY. p. 79 (1984).

47. Infante, P.F., Wagoner, J.K., McMichael, J.A., Waxweiler, R.J. and Falk, H. Genetic risks of vinyl chloride. Lancet, April 3: 734 (1976).

48. Theriault, G., Iturra, H. and Gingras, S. Evaluation of the association between birth defects and exposure to ambient vinyl chloride. Teratology, 27: 359 (1983).

49. Waxweiler, R.J., Stringer, W., Wagoner, J.K. and Jones, J. Neoplastic risk among workers exposed to vinyl chloride. Ann. N.Y. Acad. Sci., 271: 40 (1976).

50. John, J.A., Smith, F.A. and Schwetz, B.A. Vinyl chloride: inhalation teratology study in mice, rats and rabbits. Environ. Health Perspect., 41: 171 (1981).

Septembre 1992
(révisé en novembre 1992)

Le chlorure de vinyle

Recommandation

La concentration maximale admissible (CMA) du chlorure de vinyle dans l'eau potable est de 0,002 mg/L (2 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Le chlorure de vinyle est un gaz incolore, inflammable et explosif dont la pression de vapeur est de 2 530 mm de Hg à 20 °C et le point d'ébullition de −13,4 °C. Il est légèrement soluble dans l'eau (1,1 g/L à 28 °C), mais très soluble dans les graisses et les solvants organiques. Il se polymérise sous l'effet de la lumière et en présence d'un catalyseur. À la combustion, il se décompose en chlorure d'hydrogène, gaz carbonique et traces de phosgène. Il a une odeur agréable, qui rappelle celle de l'éther lorsque sa concentration est faible.[1]

En 1982, au Canada, 86 % de la production de chlorure de vinyle servait à la fabrication de polychlorure de vinyle (PCV), 4 % à la fabrication de 1,1,1-trichloroéthane et 10 % était destiné à l'exportation.[2] Les PCV sont employés dans la fabrication de fils électriques, d'isolation et de câbles électriques, de matériel industriel et domestique, de matériel médical, de produits d'emballage pour les aliments, dans les produits et conduites destinés à la construction. En outre, les PCV entrent comme matière première dans la composition du papier, du verre, du caoutchouc et de certaines pièces d'automobile. Le chlorure de vinyle et les copolymères de PCV sont distribués et traités sous diverses formes : résines sèches, plastisol, organosol, latex, etc.[3] Les concentrations de chlorure de vinyle monomère dans les PCV ont été réduites radicalement entre 1973 et 1975 et vont de 1 à 10 ppm.[4]

Le chlorure de vinyle est un produit chimique purement synthétique : on n'en connaît aucune source naturelle. On l'emploie maintenant en appliquant des procédés très stricts de retenue et de récupération de ce produit. La libération du produit dans l'environnement se limite aux secteurs dans lesquels on produit et on utilise du chlorure de vinyle, et à la lixiviation du monomère piégé dans les conduites composées de PCV. Sa présence dans le milieu aquatique est surtout le résultat de rejets industriels provenant des industries chimiques et des usines de fabrication du latex.[1] Le chlorure de vinyle se forme aussi à partir du trichloroéthylène et du perchloroéthylène présents dans les eaux souterraines.[5]

Le bas point d'ébullition du chlorure de vinyle, sa forte pression de vapeur et sa faible solubilité dans l'eau indiquent que le chlorure de vinyle libéré par les eaux de surface s'évapore rapidement, puis est photodégradé en quelques heures. Le chlorure de vinyle libéré dans le sol ne s'adsorbe pas sur les particules de sol : ce qui ne s'évapore pas gagne facilement les eaux souterraines et y persiste sans doute pendant des mois et même des années. On estime à 26 minutes la demi-vie du chlorure de vinyle monomère présent à la concentration de 1 ppm en eaux libres à 1 m de profondeur, et à moins de 96 minutes la perte de 90 % de ce produit par évaporation.[6] Dans des conditions d'aérobiose, le chlorure de vinyle que contenaient des échantillons recueillis dans une nappe aquifère peu profonde (eaux souterraines) s'est rapidement décomposé, dans une proportion de plus de 99 % après 108 jours; et il s'est décomposé dans une proportion d'environ 65 % en gaz carbonique.[7] Le chlorure de vinyle ne subit pas de bioaccumulation chez l'animal ou dans les chaînes alimentaires.

Exposition

Dans une enquête nationale faite en 1979 sur 30 installations canadiennes de traitement des eaux, on a décelé la présence de chlorure de vinyle à une concentration <1 µg/L dans un échantillon d'eau traitée et dans un échantillon d'eau brute, recueillis en novembre et en décembre, mais pas dans des échantillons recueillis en août et en septembre.[8] On l'a aussi décelée dans de l'eau potable provenant des États-Unis, à des concentrations atteignant 10 µg/L.[1]

Depuis quelques années, on emploie des tuyaux de PCV pour acheminer l'eau potable. L'Organisation mondiale de la santé[9] a conclu que la présence de chlorure de vinyle dans l'eau potable est principalement

associée à l'emploi de conduites d'eau en PCV fabriquées avec du chlorure de vinyle monomère incomplètement polymérisé. De l'eau potable qui avait circulé dans des tuyaux de PCV récemment installés contenait du chlorure de vinyle à la concentration de 1,4 µg/L, alors que de l'eau qui avait circulé dans des tuyaux installés depuis neuf ans contenait du chlorure de vinyle à une concentration de 0,03 à 0,06 µg/L.[10] Il existe plusieurs normes sur les produits, qui spécifient quelle doit être la qualité des conduites d'eau en PCV pour que la quantité de monomère libre présent reste limitée. La norme définie par l'Association canadienne des normes pour toutes les conduites en plastique a été révisée en 1990 et inclut la réalisation d'un test de lixiviation du chlorure de vinyle provenant de ces conduites; le taux maximum admissible de lixiviation du chlorure de vinyle par l'eau circulant dans les conduites est de 0,002 mg/L.[11] Si l'on emploie des conduites de qualité aussi élevée, on ne relèvera probablement dans l'eau potable que de très faibles concentrations de chlorure de vinyle monomère.

Dans des échantillons d'eaux usées provenant de sept régions des États-Unis où existent des usines de chlorure de vinyle ou de PCV, ou les deux à fois, on aurait relevé des taux de chlorure de vinyle allant de 0,05 à 20 mg/L.[9]

On dispose de très peu de renseignements sur les concentrations de chlorure de vinyle dans les aliments. La lixiviation du chlorure de vinyle monomère contenu dans les emballages de denrées périssables est faible; toutefois, le monomère est soluble dans les alcools et les huiles minérales. La réglementation canadienne sur les aliments et drogues interdit la vente de tout aliment emballé dans des produits qui libèrent par lixiviation des quantités décelables de chlorure de vinyle monomère,[12] le taux de lixiviation étant déterminé par une méthode d'analyse dont la limite de détection est de 50 µg/kg.[13] Selon une récente estimation, le taux quotidien d'ingestion de chlorure de vinyle par consommation d'aliments et de boissons serait de 0,1 µg/jour.[9,14]

Dans les régions rurales/éloignées et les régions urbaines/suburbaines des États-Unis, l'atmosphère contient habituellement des concentrations indécelables de chlorure de vinyle;[15,16] on évalue donc à presque zéro le taux quotidien moyen d'ingestion de chlorure de vinyle par inhalation dans ces régions. On a avancé un taux de moins de 0,013 µg/m³ (5 ppt) dans le cas de l'atmosphère des zones rurales.[17] Selon une estimation faite en 1976 par l'Environmental Protection Agency, des États-Unis, la concentration moyenne de chlorure de vinyle dans l'air à proximité des usines de polymérisation serait de 44 µg/m³.[4] En Alberta, de 1979 à 1984, les concentrations moyennes de chlorure de vinyle à la périphérie d'une usine de chlorure de vinyle, mesurées sur une période de 24 heures, étaient de 12,9 µg/m³ (5 ppb) pendant 86 à 98 % du temps, de 12,9 à 23,2 µg/m³ (5 à 9 ppb) pendant 0,3 à 4,9 % du temps, de 25,8 à 77,4 µg/m³ (10 à 30 ppb) pendant 0,1 à 6,5 % du temps et de 77,4 µg/m³ (30 ppb) pendant 0,3 à 2,4 % du temps.[18]

La population en général peut donc être exposée à de faibles quantités de chlorure de vinyle, par inhalation de l'air ambiant des zones urbaines, généralement au taux quotidien de 5 µg par personne,[4] mais à des taux plus élevés à proximité des usines de chlorure de vinyle et de PCV. On a décelé du chlorure de vinyle dans la fumée de tabac (5,6 à 28 ng/cigarette)[1] et, occasionnellement, à l'intérieur d'autos neuves (824 à 3 120 µg/m³).[16]

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

On dose le chlorure de vinyle présent dans l'eau potable en soumettant des échantillons obtenus par purge et piégeage[16] à la chromatographie en phase gazeuse, puis à la spectrométrie de masse. Cette méthode convient au dosage du chlorure de vinyle dans une gamme de concentrations allant de 0,06 à 1 500 µg/L. La limite de détection est de 0,3 µg/L; on estime le seuil pratique d'évaluation quantitative (PQL, d'après l'anglais, Practical quantitation limit) à 2 µg/L.[19]

On dispose de peu d'information sur l'efficacité des procédés classiques de traitement des eaux brutes pour en éliminer le chlorure de vinyle. La volatilité et la constante relativement élevée de la loi de Henry qui caractérisent ce produit (approximatement 1,2 atm·m³/mol à 10 °C)[16] indiquent que l'aération pourrait être une technique d'élimination.[20] On a atteint des taux d'élimination qui sont allés jusqu'à 99 % en employant un aérateur pilote à colonne garnie. Lors d'études similaires, on a retiré le chlorure de vinyle d'eaux souterraines en employant un système d'aérateur au jet; la concentration totale des contaminants organiques volatils était de 100 à 200 µg/L. On a également recommandé l'emploi de techniques d'expulsion par l'air.[21,22] Les techniques d'adsorption sur du charbon actif granulaire ont moins bien réussi que les techniques d'aération à éliminer le chlorure de vinyle de l'eau, la capacité du charbon actif à adsorber le chlorure de vinyle étant limitée.

Toxicocinétique

On ne dispose d'aucune donnée publiée sur la toxicocinétique du chlorure de vinyle chez l'être humain. Chez l'animal, le chlorure de vinyle est facilement absorbé, quels que soient les modes d'exposition à ce produit, et il se répand rapidement dans tout l'organisme. Après avoir introduit par intubation gastrique 10 mL de solutions aqueuses contenant 2,26 à 2,82 mg/mL de chlorure de vinyle (dose totale de 22,6 à 28,2 mg/animal) chez des rats mâles Wistar, on a relevé

des pointes de concentration dans le sang (6 à >40 µg/mL) en moins de 10 minutes.[23] Le chlorure de vinyle est rapidement évacué de l'organisme, soit par métabolisme, soit par excrétion du composé parental.[1] Lors d'une expérience au cours de laquelle on a administré à des rats en une seule fois (par gavage) des doses orales de 0,05, 1 ou 100 mg/kg p.c. de chlorure de vinyle marqué au ^{14}C et dissous dans de l'huile de maïs, les pourcentages de cette dose expirés pendant un intervalle de 72 heures sous forme de chlorure de vinyle non modifié ont été respectivement de 1,4 %, 2,1 % et 67 %; les taux d'excrétion dans les urines ont été respectivement de 59 %, 68 % et 11 %; le $^{14}CO_2$ présent dans l'air expiré représentait 9 %, 13 % et 2,5 % respectivement. On a constaté que le foie conservait le pourcentage maximum d'activité pour toutes les doses, soit trois à cinq fois le pourcentage noté dans les muscles, les poumons ou les tissus adipeux.[24]

Le principal cheminement métabolique du chlorure de vinyle passe par des systèmes mixtes à fonction oxydase impliquant notamment le cytochrome P-450; ses deux principaux métabolites sont le chloro-éthylèneoxyde et le chloroacétaldéhyde. Les deux métabolites sont excrétés dans l'urine. Le métabolisme et l'excrétion suivent des processus de saturabilité.[24,25] Lorsque des rats ont été exposés au chlorure de vinyle à des concentrations inférieures à 100 ppm (260 mg/m^3) pendant cinq heures, 69 % de la dose absorbée a été excrétée sous forme de métabolites dans l'urine dans les 24 heures. On a relevé un taux supplémentaire de 1,7 % dans l'urine 24 à 48 heures plus tard.[26] La demi-vie de l'excrétion urinaire chez le rat était d'environ quatre heures. Jusqu'à 12 % de la dose a été excrété sans aucun changement, par exhalation, pendant l'intervalle de 72 heures suivant l'exposition des rats à une concentration de 1 000 ppm du produit chimique dans l'air pendant six heures, mais moins de 2 % a été exhalé après une exposition à 10 ppm. Avec l'augmentation de la dose par inhalation ou ingestion, la proportion exhalée a augmenté et celle excrétée dans l'urine et les fèces a diminué. La proportion retenue dans le cadavre a également diminué.[24]

Le sort du chlorure de vinyle dans l'organisme du rat est de toute évidence fonction de la dose.[27] La raison principale en est la cinétique non linéaire du trajet métabolique du chlorure de vinyle, qui atteint le niveau de saturation aux doses élevées qui suivent soit l'administration orale d'une dose unique, soit l'exposition au produit par inhalation. Le chlorure de vinyle doit être métabolisé pour devenir cancérogène, puisque la cancérogénèse est fonction de la quantité de métabolites actifs produite et non de la concentration du produit chimique lui-même.[14]

Effets sur la santé

Le chlorure de vinyle est un narcotique; l'exposition à des concentrations élevées (25 000 mg/m^3) peut entraîner l'évanouissement. Une exposition très élevée à de fortes concentrations dans l'air cause aussi chez l'être humain une dépression du système nerveux central, accompagnée de symptômes tels que des étourdissements, des vertiges, des nausées, des maux de tête, de l'irritabilité, des troubles de mémoire, des picotements, une perte de poids, l'irritation des voies respiratoires et une bronchite chronique.[1]

On a noté que l'exposition chronique à de faibles concentrations (non spécifiées) de chlorure de vinyle par inhalation causait des modifications dégénératives des os chez les travailleurs exposés.[28] Parmi les autres effets chroniques figurent le syndrome de Raynaud, des troubles circulatoires des extrémités, la thrombocytopénie, les dermatites, des modifications sclérodermiformes de l'épiderme, des lésions lytiques des phalanges terminales des pieds et des mains et le pseudo-hippocratisme digital (acro-ostéolyse), l'insuffisance thyroïdienne, des dommages au foie, à la rate et aux poumons, ainsi que des perturbations fonctionnelles du système nerveux central.[1,4]

L'administration de chlorure de vinyle monomère dissous dans de l'huile de soja, par gavage, à des groupes de rats Wistar (30/groupe) aux doses quotidiennes de 0, 30, 100 ou 300 mg/kg p.c., six jours par semaine pendant 13 semaines, n'a pas eu d'effets néfastes à la dose de 30 mg/kg p.c. On a noté une augmentation, liée à la dose, du poids relatif du foie aux deux doses les plus élevées, mais cette augmentation n'a été statistiquement importante qu'à 300 mg/kg p.c.[29] L'exposition, par inhalation, de cobayes, de rats, de lapins et de chiens à 50 ppm (130 mg/m^3), 100 ppm ou 200 ppm de chlorure de vinyle sept heures par jour, cinq jours par semaine pendant 26 semaines, a donné les résultats suivants: aucun effet néfaste à la dose de 50 ppm, d'après l'aspect, la croissance, l'hématologie, le poids du foie et la mortalité; chez des rats exposés à la dose de 100 ppm (260 mg/m^3), il y a eu augmentation du poids du foie, ce qui est l'un des indicateurs les plus sensibles d'une hépatotoxicité.[30]

Depuis quelques années, on a accumulé suffisamment de preuves pour considérer le chlorure de vinyle comme cancérogène pour l'être humain et pour l'animal. Les premières données expérimentales relatives aux effets cancérogènes du chlorure de vinyle sur le rat ont été publiées en 1971;[31] les quatre premiers cas de cancer du foie chez des travailleurs employés par une usine de chlorure de vinyle ont été signalés en 1974.[32] Plusieurs études exhaustives ont été publiées, ainsi que des évaluations des études existantes.[1,4,14,16,33,34] Dans plusieurs études, on a associé l'exposition au chlorure de vinyle en milieu de travail à des cancers du foie, du

cerveau et peut-être d'autres sites de l'organisme. Toutes les études traitent de l'exposition par inhalation; les résultats positifs viennent de populations industrielles exposées à de fortes concentrations de chlorure de vinyle. La plupart des études faites sur des travailleurs exposés au chlorure de vinyle ont porté sur des cas d'angiosarcome du foie, type de cancer peu fréquent dans la population générale. En raison de la rareté de ce cancer, on accepte souvent maintenant l'existence d'une relation causale entre l'exposition au chlorure de vinyle et le développement de cette tumeur. On a aussi signalé des tumeurs des appareils respiratoire, digestif et cardiovasculaire et d'autres sites de l'organisme, mais on n'a observé un accroissement de leur incidence que dans très peu d'études.

Plusieurs études épidémiologiques récentes ont confirmé la validité de l'association entre l'exposition au chlorure de vinyle en milieu de travail et le cancer du foie, qu'il s'agisse d'un angiosarcome ou non.[35-37] Pirastu et ses collègues[35] ont réalisé une étude de la mortalité dans une population de 5 946 travailleurs employés par neuf usines de chlorure de vinyle et de PCV en Italie. L'analyse des données (certificats de décès, information clinique et pathologique) a confirmé l'action cancérogène du chlorure de vinyle sur le foie (14 cancers du foie), mais pas sur les autres organes cibles suggérés (par exemple les poumons, les tissus lymphopoïétiques, le cerveau). Lors du suivi, sur une durée de sept ans, d'une étude prospective faite en France sur une cohorte composée de 1 100 sujets exposés et 1 100 sujets non exposés, on a trouvé trois cas d'angiosarcome du foie et 14 cas de la maladie de Raynaud dans le groupe exposé et un seul cas de la maladie de Raynaud dans la population non exposée. Les maladies du système respiratoire ne différaient pas d'un groupe à l'autre (risque relatif [RR]=1,1; intervalle de confiance [IC] de 95 % = 0,7 à 1,8).[36]

Wong et coll.[37] ont mis à jour une étude épidémiologique réalisée à l'échelle de l'industrie, sur 10 173 hommes (de 1942 à 1982) qui avaient été exposés au chlorure de vinyle pendant au moins un an avant 1973 dans 37 usines des États-Unis. Ils ont réalisé des analyses tenant compte de la durée de l'exposition, de la période de latence, de l'âge auquel a eu lieu la première exposition, de l'année de la première exposition et des types de produit en cause. L'étude a confirmé que les travailleurs exposés au chlorure de vinyle connaissent un excédent significatif de mortalité avec les cas d'angiosarcome (15 décès), de cancer du foie et des voies biliaires (coefficient normalisé de mortalité [SMR]=641) et de cancer du cerveau et du système nerveux central (23 décès comparativement à 12,8 décès prévus; SMR=180). Toutefois, la moitié des cas de cancer du cerveau venaient de deux usines ne fabriquant que des PCV. Seul le cancer du foie a montré une progression selon la durée de l'exposition et selon la période de latence depuis la première exposition et une tendance décroissante en fonction de l'âge au moment de la première exposition. Les résultats de l'étude n'ont pas montré de cas excédentaires de cancer des voies respiratoires ou du système lymphatique et des organes hématopoïétiques.

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a coordonné une étude multinationale de cohortes (Italie, Norvège, Suède et Royaume-Uni) composées de 14 351 travailleurs de 19 usines pour examiner la relation dose-réponse entre le cancer du foie et l'exposition au chlorure de vinyle, et pour évaluer les risques de cancer dans des sites de l'organisme autres que le foie. On a signalé un accroissement presque triple des cas de cancer du foie, avec 24 décès constatés et 8,4 prévus (SMR = 286; IC 95 % = 186 à 425). L'excédent de cas de cancer du foie était de toute évidence lié au temps écoulé depuis la première exposition, à la durée d'emploi et aux expositions évaluées quantitativement. On n'a signalé aucun excédent statistiquement important de la mortalité dans le cas de cancers survenus en des sites de l'organisme autres que le foie, à la suite d'une exposition au chlorure de vinyle.[38]

Dans les années 1970, le CIRC est arrivé à la conclusion que l'on pouvait établir un lien entre le chlorure de vinyle et le carcinome hépatocellulaire, les tumeurs du cerveau, les tumeurs du poumon et les tumeurs malignes des tissus lymphatiques et hématopoïétiques,[1] mais ce point de vue pourrait changer à la suite des résultats d'études récentes.[38] Le Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne (ECETOC)[4] a indiqué que l'on disposait de trop peu de preuves pour établir une relation quelconque entre l'exposition au chlorure de vinyle et l'augmentation de l'incidence des cancers du cerveau, des poumons et des tissus du système lymphatique ou hématopoïétique. De même, Doll[34] indique que l'on ne dispose d'aucune preuve concernant un risque de tout autre type de cancer que le cancer du foie, excepté peut-être une légère augmentation du risque de cancer du poumon lorsque l'exposition est très forte.

Le chlorure de vinyle est un cancérogène polyvalent qui induit des néoplasmes en de multiples sites chez plusieurs espèces animales lorsqu'il est administré par inhalation ou par voie buccale. Chez le rat, la souris et le hamster, il peut induire un hémangiosarcome hépatique, des tumeurs de la glande de Zymbal, un néphroblastome, des tumeurs pulmonaires et des tumeurs des glandes mammaires et des papillomes du préestomac. La dose minimum à laquelle des tumeurs associées à ce composé ont été induites par inhalation (quatre heures par jour, cinq jours par semaine) était de 10 ppm (26 mg/m^3) pendant 52 semaines pour les rats, 50 ppm pendant 30 semaines pour les souris et 500 ppm pendant

30 semaines pour les hamsters.[39] Quand on a administré du chlorure de vinyle dans de la poudre de PCV à des rats par voie buccale, la dose minimale efficace de chlorure de vinyle (causant des tumeurs du foie) était de 1,7 mg/kg p.c. par jour.[40]

Les bioanalyses les plus exhaustives des cancérogènes, réalisées dans le cadre de l'évaluation des risques associés à l'ingestion de chlorure de vinyle, sont celles de Maltoni et coll.,[39] Feron et coll.[41] et Til et coll.[40,42] Des groupes de rats Sprague-Dawley, 40 rats mâles et 40 rats femelles (80/groupe) âgés de 13 semaines ont reçu par intubation gastrique des doses quotidiennes de 0, 3,33, 16,65 ou 50 mg/kg p.c. de chlorure de vinyle dissous dans de l'huile d'olive, quatre ou cinq fois par semaine pendant 52 semaines. Au bout de 136 semaines, on a constaté 17 angiosarcomes du foie (huit chez les mâles et neuf chez les femelles) chez le groupe recevant 50 mg/kg p.c. par jour; on a relevé 10 angiosarcomes du foie (quatre chez les mâles et six chez les femelles) chez des rats ayant reçu la dose quotidienne de 16,65 mg/kg p.c. On n'a observé aucun angiosarcome hépatique chez des rats ayant reçu des doses faibles ou chez des rats témoins. On n'a constaté aucune relation dose-réponse du point de vue de l'induction d'autres tumeurs chez ces animaux. On a relevé deux néphroblastomes (un chez les mâles et un chez les femelles), une tumeur de la glande de Zymbal ainsi qu'un angiosarcome thymique et un angiosarcome intra-abdominal chez le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, et deux carcinomes de la glande de Zymbal (un carcinome chez les mâles et un chez les femelles) et trois néphroblastomes (deux chez les mâles et un chez les femelles) chez des rats ayant reçu une dose quotidienne de 16,65 mg/kg p.c.[39] Lors d'une seconde expérience, on a administré des doses quotidiennes de chlorure de vinyle de 0,003, 0,3 ou 1,0 mg/kg p.c. à des rats âgés de 10 semaines (groupes de 75 mâles et 75 femelles) pendant 59 semaines, puis on a réalisé des observations pendant une période prolongée. Au bout de 136 semaines, on a noté des angiosarcomes hépatiques chez 1 mâle sur 74 et chez 2 femelles sur 75 ayant reçu une dose quotidienne de 1,0 mg/kg p.c. et chez 1 femelle sur 73 ayant reçu une dose quotidienne de 0,3 mg/kg p.c. On n'a relevé aucune tumeur du foie ou des reins qui soit liée à l'exposition au chlorure de vinyle chez les animaux ayant reçu de faibles doses ou chez les animaux témoins.[39]

On a étudié le pouvoir cancérogène du chlorure de vinyle monomère administré par voie buccale en incorporant du chlorure de vinyle monomère à de la poudre de PCV, puis en mélangeant la poudre de PCV à l'alimentation des rats.[41] On a administré à des groupes de 60 à 80 rats Wistar mâles et autant de rats Wistar femelles des doses de 0, 1,7, 5,0 ou 14,1 mg/kg p.c. de chlorure de vinyle dans leur alimentation quatre heures par jour, sept jours par semaine. À titre de témoin positif, on a également administré quotidiennement, par gavage, du chlorure de vinyle dissous dans de l'huile de soja (300 mg/kg p.c.). L'expérience a pris fin quand environ 75 % des rats témoins sont morts (135 semaines pour les mâles et 144 semaines pour les femelles). On a noté des angiosarcomes hépatiques chez les mâles (27/55, 27/59, 6/56) et les femelles (2/59, 9/57, 29/54) dans les trois groupes ayant reçu les plus fortes doses quotidiennes (5,0, 14,1, 300 mg/kg p.c.), respectivement, mais pas dans le groupe ayant reçu de faibles doses ou dans le groupe témoin. Les mâles ayant reçu des doses quotidiennes de 5,0 et 14,1 mg/kg p.c. ont été trois fois plus nombreux à contracter des angiosarcomes que les femelles. On a observé des tumeurs des cellules hépatiques et une augmentation de l'incidence des foyers d'altération cellulaire à la plus faible dose quotidienne (1,7 mg/kg p.c.). Lors d'une seconde étude réalisée dans le même laboratoire selon le même protocole,[40,42] on a administré par voie buccale des doses quotidiennes de chlorure de vinyle de 0,017, 0,17 et 1,7 mg/kg p.c. Une augmentation de l'incidence des nodules hépatiques a été la seule réponse néoplasique chez des rats ayant reçu une dose quotidienne de 0,17 mg/kg p.c., mais on a relevé des carcinomes hépatocellulaires (3 chez les mâles et 3 chez les femelles) et des angiosarcomes hépatiques (1/49 mâles, 2/49 femelles) à la dose quotidienne la plus élevée (1,7 mg/kg p.c.), mais en petit nombre. On n'a observé aucun angiosarcome du foie avec la dose quotidienne de 1,7 mg/kg p.c. lors de l'étude originale.[41]

La seule bioanalyse sur les cancérogènes au cours de laquelle on ait administré à des rats du chlorure de vinyle dans l'eau potable est le travail de recherche non publié d'Evans et coll. (1978, cité dans la réf. 4). Des groupes de rats Wistar mâles et femelles (150/groupe) ont reçu des doses quotidiennes de chlorure de vinyle de 0, 2,5, 25 or 250 ppm (équivalant à l'ingestion quotidienne d'environ 0, 0,12, 1,2 ou 12 mg/kg p.c. dans le cas des mâles et 0, 0,22, 2,2 ou 22 mg/kg p.c. dans le cas des femelles) pendant 152 semaines au maximum, sauf le groupe de mâles et femelles ayant reçu la dose la plus forte, qui ont reçu cette dose pendant 115 et 101 semaines respectivement. Chez les rats ayant reçu la plus forte dose, on a observé une incidence beaucoup plus importante des angiosarcomes hépatiques (8/50 mâles, 8/49 femelles) et des hépatomes (3/50 mâles, 3/49 femelles). Un seul des 47 mâles parmi le groupe recevant la dose de 25 ppm a contracté des angiosarcomes hépatiques. On n'a pas trouvé de relation entre la dose et la réponse dans le cas du développement de tumeurs des reins et du cerveau chez ces animaux.

Le chlorure de vinyle est mutagène dans une vaste gamme de systèmes expérimentaux.[4,33,43] Le pouvoir mutagène du chlorure de vinyle augmente sensiblement dans la plupart des systèmes si l'on ajoute des systèmes

d'activation métabolique S-9 venant du foie de rats, de souris et d'humains. Une pré-induction des systèmes d'activation métabolique (par exemple avec du phénobarbital, du 3-méthylcholanthrène ou de l'Aroclor 1254) augmente substantiellement le pouvoir mutagène du chlorure de vinyle, ce qui indique que les métabolites sont responsables de son activité mutagène.[1,4] Des études conduites sur des travailleurs indiquent un lien entre l'exposition au chlorure de vinyle et la présence d'aberrations chromosomiques.[44] On a observé une augmentation de l'échange des chromatides sœurs et une augmentation des micronucleus dans les lymphocytes du sang périphérique ainsi qu'une cinétique cellulaire inhibée chez 52 travailleurs exposés au chlorure de vinyle dans l'industrie des plastiques, comparativement à un groupe non exposé.[45]

On n'a signalé aucun effet négatif sur les fonctions de reproduction de travailleurs exposés au chlorure de vinyle,[46] mais quelques chercheurs ont suggéré une augmentation de l'ensemble des malformations congénitales dans les populations de travailleurs de l'industrie du chlorure de vinyle.[47,48] On a aussi suggéré l'existence d'un lien entre l'exposition des parents en milieu de travail au chlorure de vinyle et les avortements spontanés,[47,49] mais les taux d'exposition n'ont pas été mesurés. Thériault et coll.[48] ont étudié l'incidence des anormalités à la naissance dans le cas d'enfants nés entre 1966 et 1979, chez des résidents de Shawinigan, ville canadienne où fonctionne depuis 1943 une usine de polymérisation du chlorure de vinyle. L'incidence d'anormalités à la naissance (159 observées, 107 prévues) a été nettement plus élevée à Shawinigan que dans toute autre ville témoin de dimensions semblables, non potentiellement exposée au chlorure de vinyle. L'incidence a atteint un pic en mars et un creux en septembre, ce qui correspondait aux variations des taux atmosphériques de chlorure de vinyle à l'époque des trois premiers mois de grossesse (le chlorure de vinyle monomère n'a pas été décelé dans les échantillons d'air prélevés entre décembre et février). On n'a observé aucune variation de ce type dans les collectivités témoins. Toutefois, il n'y a pas eu d'augmentation de la mortinatalité à Shawinigan. Comme, dans cette ville, plusieurs autres industries émettaient des polluants dans l'atmosphère, ces observations ne sont pas concluantes.

On n'a observé aucun effet embryotoxique, fœtotoxique ou tératogénique dans des groupes de femelles gravides de souris CF, de rats Sprague-Dawley ou de lapins blancs de Nouvelle-Zélande exposés sept heures par jour, par inhalation, à des doses de chlorure de vinyle de 50 ou 500 ppm, pendant les jours 6 à 15 de la gestation (dans le cas des souris) ou à des doses de 500 ou 2 500 ppm pendant les jours 6 à 15 de la gestation (dans le cas des rats) ou pendant les jours 6 à 18 de la gestation (chez les lapins).[50] On a observé une toxicité pour la mère, notamment une mortalité plus élevée, une diminution de la consommation de nourriture et un accroissement du poids du foie chez des souris et des rats exposés respectivement à 500 ppm et 2 500 ppm. Les effets sur le fœtus comprenaient un retard de développement du squelette chez les souris et une augmentation de l'incidence des dilatations de l'urètre chez des rats après exposition de la mère à des doses toxiques.[50]

Classification et évaluation

Le chlorure de vinyle est un cancérogène bien connu pour l'être humain et pour les animaux. On l'a par conséquent classé dans le Groupe I (cancérogène pour l'être humain). On ne dispose pas de suffisamment de données épidémiologiques pour estimer quantitativement les risques de cancer liés à l'exposition à de faibles taux de chlorure de vinyle; les études pertinentes ne comportent pas d'information adéquate sur le degré d'exposition. On a par conséquent estimé les risques de cancer d'après les résultats des études les plus pertinentes effectuées sur des rats.[40,42] Ces résultats sont confirmés par les études de Maltoni et coll.[39] conduites sur des rats et par la seule étude (Evans et coll., non publiée, 1978, citée dans la réf. 4) dans laquelle l'administration ait eu lieu par la voie qui nous intéresse dans le cas de la consommation d'eau potable. On ne disposait toutefois pas de suffisamment d'information dans le compte rendu publié de cette étude pour chercher à évaluer les risques de cancer.

En introduisant une correction pour la surface exposée et en employant la méthode d'extrapolation sans modèle, on peut calculer que le risque de cancer au cours d'une durée de vie associé à l'ingestion de 1 µg/L de chlorure de vinyle dans l'eau potable se situe entre $5,6 \times 10^{-6}$ et $5,8 \times 10^{-7}$ (d'après les angiosarcomes hépatocellulaires relevés chez des rats femelles). Les concentrations estimées dans l'eau potable qui correspondraient à des risques de 10^{-5}, 10^{-6} et 10^{-7} pour ces mêmes types de tumeurs, pendant une durée de vie, sur la base du modèle décrit ci-dessus, s'établissent comme suit* :

Risques au cours de la vie	Concentrations dans l'eau potable (µg/L)
10^{-5}	1,8 – 17
10^{-6}	0,18 – 1,7
10^{-7}	0,018 – 0,17

* Poids corporel moyen de l'adulte = 70 kg; ingestion quotidienne moyenne d'eau potable = 1,5 L.

Justification

Comme le chlorure de vinyle est classé dans le Groupe I (cancérogène pour l'être humain), on détermine la CMA en tenant compte des technologies disponibles pour le traitement de l'eau potable et des risques de cancer au cours d'une durée de vie. Comme la CMA doit aussi être mesurable par les méthodes analytiques disponibles, on prend aussi en compte la LPQ pour la calculer.

On a donc établi une CMA de 0,002 mg/L (2 µg/L), en s'appuyant sur les considérations suivantes :

(1) On estime que les risques de cancer au cours d'une durée de vie, liés à l'ingestion de 1 µg/L de chlorure de vinyle dans l'eau potable, se situent entre $5,6 \times 10^{-6}$ et $5,8 \times 10^{-7}$ (si l'on se base sur les cas d'angiosarcomes hépatocellulaires chez les rats femelles). Par conséquent, le risque estimé de cancer au cours d'une durée de vie, lié à l'ingestion d'eau potable contenant 2 µg/L de chlorure de vinyle (c'est-à-dire $1,12 \times 10^{-5}$ à $1,16 \times 10^{-6}$) se situe dans une gamme de risques considérée comme «essentiellement négligeable».

(2) La LPQ (basée sur la capacité des laboratoires à doser le chlorure de vinyle dans des limites raisonnables de précision et d'exactitude) est de 2 µg/L.

(3) Les normes existantes sur les produits, qui spécifient la qualité des conduites d'eau en PCV pour limiter la quantité présente de chlorure de vinyle monomère libre, visent à empêcher toute libération excessive de chlorure de vinyle par lixiviation à partir des conduites. Les données disponibles indiquent que les concentrations de chlorure de vinyle dans l'eau ne sont pas significativement réduites par les procédés traditionnels de traitement de l'eau potable. On peut toutefois atteindre des concentrations de chlorure de vinyle inférieures à 2 µg/L par aération en colonne garnie, procédé considéré comme la meilleure technologie de traitement actuellement disponible.

Références bibliographiques

1. Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Vinyl chloride, polyvinyl chloride and vinyl chloride–vinyl acetate copolymers. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum., 19 : 377 (1979).

2. Environnement Canada. Chlorure de vinyle/Vinyl chloride. Enviro Technical Information for Problem Spills. Service de la protection de l'environnement, Ottawa (1985).

3. U.S. Environmental Protection Agency. Final draft for the drinking water criteria document on vinyl chloride, TR-540-162, Office of Drinking water (1985).

4. Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne (ECETOC). The mutagenicity and carcinogenicity of vinyl chloride: a historical review and assessment. Technical Report No. 31 (1988).

5. Parsons, F., Wood, P.R. et DeMarco, J. Transformation of tetrachloroethene and trichloroethene in microcosms and groundwater. J. Am. Water Works Assoc., 26(2) : 56 (1984).

6. Verschueren, K. Handbook of environmental data on organic chemicals. Van Nostrand Reinhold Co., New York, NY (1984).

7. Davis, J.W. et Carpenter, C.L. Aerobic biodegradation of vinyl chloride in ground water samples. Appl. Environ. Microbiol., 56(12) : 3878 (1990).

8. Otson, R., Williams, D.T. et Bothwell, P.D. Industrial chemicals: volatile organic compounds in water at thirty Canadian potable water treatment facilities. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 65(6) : 1370 (1982).

9. Organisation mondiale de la santé. Directives de qualité pour l'eau de boisson. Vol. 1. Recommandations. Genève, p. 65 (1984).

10. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). National Library of Medicine Report, 169, document accessible en liaison directe, septembre (1987).

11. Association canadienne de normalisation (ACNOR). Tubes et raccords en matières thermoplastiques pour canalisations sous pression – Définitions, exigences générales et méthodes d'essai. CAN3-B137.0-M86 : 26 (1990).

12. Santé et Bien-être Canada. Règlements sur les aliments et drogues : matériaux à emballer les denrées alimentaires, division 23; alinéa B. 23.007 : 73 B, 5 août (1982).

13. Santé et Bien-être Canada. Règlements sur les aliments et drogues : dosage du chlorure de vinyle, alinéa B. 23.007 : FO-40. 15 octobre (1981).

14. Purchase, I.F., Stafford, J. et Paddle, G.M. Vinyl chloride — a cancer case study. Dans : Toxicological risk assessment. Vol. II. D. Krewski (dir. de publ.). CRC Press, Boca Raton, FL. p. 167 (1985).

15. Stephen, R.D., Ball, N.B. et Mar, D.M. A multimedia study of hazardous waste landfill gas migration. Dans : Pollutants in a multimedia environment, Y. Cohen (dir. de publ.). Plenum Press, NewYork, NY. p. 265 (1986).

16. U.S. Environmental Protection Agency. Method 502.1 : Volatile halogenated organic compounds in water by purge and trap gas chromatography. Environmental Monitoring and Support Laboratory, Cincinnati, OH, juin (1985).

17. Cleland, J.G. et Kingsbury, G.L. Multimedia environmental goals for environmental assessment. Vol. II. EPA-60017-77-1366. U.S. Environmental Protection Agency (1977).

18. Environnement Canada. Rapport de situation sur l'environnement 1979–1984, industrie du chlorure de vinyle, rapport publié. Service de la protection de l'environnement (1986).

19. U.S. Environmental Protection Agency. Method 524.1 : Volatile organic compounds in water by gas chromatography/mass spectrometry. Environmental Monitoring and Support Laboratory, Cincinnati, OH, June (1985).

20. U.S. Environmental Protection Agency. Health advisories for 25 organics. PB87-235578 (1987).

21. Crittenden, J.V.C., Cortright, R.D., Rick, B., Tang, S.R. et Perram, D. Using gas to remove VOCs from air stripper off-gas. J. Am. Water Works Assoc., 80(5) : 73 (1988).

22. Lamarche, P. et Droste, R.L. Air-stripping mass transfer correlations for volatile organics. J. Am. Water Works Assoc., 81(1) : 78 (1989).

23. Withey, J.R. Pharmacodynamics and uptake of vinyl chloride monomer administered by various routes to rats. J. Toxicol. Environ. Health, 1 : 381 (1976).

24. Watanabe, P.G., McGowan, G.R., Madrid, E.O. et Gehring, P.J. Fate of (^{14}C) vinyl chloride following inhalation exposure in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 37 : 49 (1976).

25. Watanabe, P.G., McGowan, G.R. et Gehring, P.J. Fate of (^{14}C) vinyl chloride after single oral administration in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 36 : 339 (1976).

26. Bolt, H.M., Kapus, H., Buchter, A. et Bolt, W. Disposition of (1,2-^{14}C) vinyl chloride in the rat. Arch. Toxicol., 35 : 153 (1976).

27. Watanabe, P.G. et Gehring, P.J. Dose-dependent fate of vinyl chloride and its possible relationship to oncogenicity in rats. Environ. Health Perspect., 17 : 145 (1976).

28. Cook, W.A., Giever, P.M., Dinman, B.D. et Magnuson, H.J. Occupational acroosteolysis. II. An industrial hygiene study. Arch. Environ. Health, 22 : 74 (1971).

29. Feron, V.J., Speek, A.J., Williams, M.I., van Battum, D. et de Groot, A.P. Observations on the oral administration and toxicity of vinyl chloride in rats. Food Cosmet. Toxicol., 13 : 633 (1975).

30. Torkelson, R.R., Oyen, F. et Rowe, V.K. The toxicity of vinyl chloride as determined by repeated exposure of laboratory animals. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 22 : 354 (1961).

31. Viola, P.L., Biogotti, A. et Caputo, A. Oncogenic responses of rat skin, lung, and bones to vinyl chloride. Cancer Res., 31 : 516 (1971).

32. Creech, J.L. et Johnson, M.N. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. J. Occup. Med., 16 : 150 (1974).

33. Centre international de recherche sur le cancer. Vinyl chloride. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum., Suppl. 7 : 373 (1987).

34. Doll, R. Effects of exposure to vinyl chloride. Scand. J. Work Environ. Health, 14 : 61 (1988).

35. Pirastu, R., Comba, P., Reggiani, A., Foa, V., Masina, A. et Maltoni, C. Mortality from liver disease among Italian vinyl chloride monomer/polyvinyl chloride manufacturers. Am. J. Ind. Med., 17 : 155 (1990).

36. Laplanche, A., Chapelon, F.C., Contassot, J.C. et Lanouziere, C. Exposure to vinyl chloride monomer: results of a cohort study after a seven year follow up. Br. J. Ind. Med., 49(2) : 134 (1992).

37. Wong, O., Whorton, M.D., Foliart, D.E. et Ragland, D. An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers, 1942–1982. Am. J. Ind. Med., 20(3) : 317 (1991).

38. Simonato, L., L'Abbé, K.A., Andersen, A., Belli, S., Comba, P., Engholm, G., Ferro, G., Hagmar, L., Langard, S., Lundberg, I., Pirastu, R., Thomas, P., Winkelmann, R. et Saracci, R. A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. Scand. J. Work Environ. Health, 17 : 159 (1991).

39. Maltoni, C., Lefemine, G., Ciliberti, A., Cotti, G. et Carretti, D. Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: a model of risk assessment on an experimental basis. Environ. Health Perspect., 41 : 3 (1981).

40. Til, H.P., Feron, V.J. et Immel, H.R. Lifetime (149-week) oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. Food Chem. Toxicol., 29(10) : 713 (1991).

41. Feron, V.J., Hendriksen, C.F.M., Speek, A.J., Til, H.P. et Spit, B.J. Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride in rats. Food Cosmet. Toxicol., 19 : 317 (1981).

42. Til, H.P., Immel, H.R. et Feron, V.J. Lifespan oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats (final report). CIVO Institutes TNO Report No. V 83.285/291099. Netherlands Organization for Applied Scientific Research, Zeist, Pays-Bas, septembre (1983).

43. Centre international de recherche sur le cancer. Genetic and related effects: an updating of selected IARC monographs from volumes 1–42. IARC Monogr., Eval. Carcinog. Risks Hum., Suppl. 6 : 566 (1987).

44. Purchase, I.F., Richardson, C.R. et Anderson, D. Chromosomal analysis in vinyl chloride exposed workers. Mutat. Res., 57 : 325 (1978).

45. Sinués, B., Sanz, A., Bernal, M.L., Tres, A., Lanuza, J., Ceballos, C. et Sáenz, M.S. Sister chromatid exchanges, proliferating rate index, and micronuclei in biomonitoring of internal exposure to vinyl chloride monomer in plastic industry workers. Toxicol. Appl. Pharmacol., 108 : 37 (1991).

46. Hemminki, K., Linbohm, M.L., Hemminki, T. et Vainio, H. Reproductive hazards and plastics industry. Dans : Industrial hazards of plastics and synthetic elastomers. J.J. Arvisalo, P.P. Affli et H. Vainio (dir. de publ.). Alan R. Liss, New York, NY. p. 79 (1984).

47. Infante, P.F., Wagoner, J.K., McMichael, J.A., Waxweiler, R.J. et Falk, H. Genetic risks of vinyl chloride. Lancet, avril, 3 : 734 (1976).

48. Thériault, G., Iturra, H. et Gingras, S. Evaluation of the association between birth defects and exposure to ambient vinyl chloride. Teratology, 27 : 359 (1983).

49. Waxweiler, R.J., Stringer, W., Wagoner, J.K. et Jones, J. Neoplastic risk among workers exposed to vinyl chloride. Ann. N.Y. Acad. Sci., 271 : 40 (1976).

50. John, J.A., Smith, F.A. et Schwetz, B.A. Vinyl chloride: inhalation teratology study in mice, rats and rabbits. Environ. Health Perspect., 41 : 171 (1981).